

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

⑫ Daté de dépôt..... 16 juin 1969, à 14 h 17 mn.
⑬ Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 11 du 19-3-1971.

⑭ Classification internationale (Int. Cl.).... **A 61 k 27/00//C 07 c 169/00.**
⑮ Déposant : Société dite : SERDEX - SOCIÉTÉ D'ÉTUDES, DE RECHERCHES,
DE DIFFUSION ET D'EXPLOITATION, résidant en France (Hauts-de-
Seine).

Mandataire : Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, Paris (9^e).

⑯ Nouveaux stéroïdes, leurs procédés de préparation et leurs applications.

⑰ Invention de : Henri Pinhas et Alain Loiseau.

⑱ ⑲ ⑳ Priorité conventionnelle :

La présente invention est relative aux stéroïdes et, plus particulièrement, à de nouveaux dérivés du stigmastane et du cholestane. Elle concerne également les procédés de préparation de ces dérivés et leurs applications.

- 5 Ces nouveaux stéroïdes répondent à la formule illustrée à la Fig. unique du dessin annexé, dans laquelle R est un radical alcoyle linéaire ou ramifié, un radical arylalcoyle, un radical dialcoylaminoalcoyle ou de l'hydrogène, R' est un radical éthyle ou de l'hydrogène, R et R' n'étant pas simultanément de
10 l'hydrogène. L'invention vise également les sels d'addition avec des acides de ces nouveaux dérivés.

De préférence, les groupes alcoyle et les portions alcoyliques des radicaux arylalcoyle et dialcoylaminoaminoalcoyle sont des radicaux inférieurs.

- 15 Pour préparer ces nouveaux stéroïdes, on peut condenser l'oxo-6 stigmastanol ou l'oxo-6 cholestanol sur une amine primaire RNH_2 dans des conditions réductrices.

On trouvera un procédé de préparation de l'oxo-6 stigmastanol et de l'oxo-6 cholestanol dans l'article paru aux pages 1032 à 43
20 du Journal Chem. Soc. 1948.

- Il est avantageux d'opérer avec un excès d'amine et dans un solvant organique, tel qu'un alcool, à une température comprise entre 50 et 100°C environ, et sous une pression d'hydrogène de 20 à 120 kg/cm² environ, en présence d'un catalyseur. Un cataly-
25 seur apprécié est le palladium sur charbon.

Quand R est H, on peut également préparer le stéroïde suivant l'invention par réduction de l'oxime de l'hydroxy-3 β oxo-6 5 α -stigmastane, celle-ci pouvant être obtenue classiquement par action de l'hydroxylamine sur le dérivé oxo-6. En effectuant
30 la réduction par l'hydrogène en solution acétique en présence d'oxyde de platine ou par l'hydrure d'aluminium et de lithium dans le tétrahydrofuranne, on parvient au dérivé amino-6 β .

En recourant au sodium en milieu alcoolique, de préférence dans le propanol, on peut obtenir le dérivé amino-6 α . Quand R n'est
35 pas de l'hydrogène, on peut également préparer les nouveaux sté-

roïdes selon l'invention de la manière suivante : on alcoyle un hydroxy-3 β amino-6 5 α -stigmastane ou un hydroxy-3 β amino-6 5 α cholestane par réaction sur un halogénure d'alcoyle RX, R ayant la signification précitée mais n'étant pas de l'hydrogène

et X étant un halogène, en opérant avantageusement en présence d'une amine, telle que la triéthylamine, dans un solvant organique tel qu'un alcool.

5 On peut effectuer cette alcoylation soit à la température du reflux, soit à 100°C environ en tube scellé ou dans un autoclave .

On a trouvé que les stéroïdes suivant l'invention jouissent de propriétés pharmacologiques intéressantes . Ce sont notamment des hypocholestérolémiantes .

10 L'invention vise également les applications thérapeutiques des stéroïdes suivant l'invention et, en particulier, une composition thérapeutique hypocholestérolémiante comprenant, à titre de principe actif, un stéroïde suivant l'invention, associé à un véhicule excipient thérapeutiquement administrable .

15 Les exemples suivants illustrent l'invention .

EXEMPLE N°1

hydroxy- 3/β phénéthylamino-6/β 5α-stigmastane

R = -CH₂ - CH₂ - C₆H₅ , R' = éthyle

20 Dans un appareil à hydrogéner, on mélange 20 g d'hydroxy-3/β oxo-6 5 α-stigmastane dissous dans 300 cm³ d'éthanol, 9 cm³ de phénéthylamine et 0,8 g de palladium sur charbon à 10 % . L'ensemble est chauffé à 90°C, agité pendant 24 heures, et maintenu sous 100 kg de pression d'hydrogène .

25 Le milieu réactionnel refroidi est filtré . Le solvant est évaporé . Le résidu repris par de l'éther sulfurique est lavé jusqu'à pH neutre . A la phase étherée, bien séchée sur sulfate de sodium, on ajoute de l'éther chlorhydrique . Le chlorhydrate formé est essoré puis recristallisé dans le mélange éthanol-éther (Rdt 60 %), F = 159-162°C .

30 EXEMPLE N°2

hydroxy-3/β amino-6/β 5 α-stigmastane

R = H, R' = éthyle

35 On hydrogène, à la pression normale et à 40°C, 2 g d'hydroxy-3/β oximino-6 5α-stigmastane dissous dans 30 cm³ d'acide acétique, en présence de 0,2 g d'oxyde de platine .

Après avoir été agitée pendant 8 heures, la solution est filtrée et évaporée sous vide . Le résidu est repris par du benzène et de la soude N . La phase benzénique est lavée à l'eau et séchée . Après évaporation du solvant, on transforme le
40 résidu en chlorhydrate dans l'éther anhydre . Le chlorhydrate

formé recristallise dans le mélange éthanol-eau, Rdt 42 %, F = 234-37°C .

EXEMPLE 3

hydroxy-3 β amino-6 α 5 α -stigmastane

5 R = H, R' = éthyle

2 g d'hydroxy-3 β oximino-6 5 α -stigmastane sont dissous dans 150cm³ de propanol . on ajoute rapidement 2 g de sodium . On laisse ensuite pendant 3 heures à reflux . Après refroidissement, on ajoute de l'eau . Il se dépose un précipité qu'on
10 essore . On le transforme en chlorhydrate qu'on recristallise dans le mélange éthanol-eau (Rdt 65 %), F = 258-61°C .

EXEMPLE 4

hydroxy-3 β (diéthylamino(2')éthyl)-amino-6 β 5 α -cholestane

R = - CH₂ - CH₂ - N - (C₂H₅)₂, R = H

15 2 g d'amino-6 β 5 α -cholestanol sont dissous dans 40 cm³ d'éthanol . On ajoute 1,5 cm³ de chloro-1 diéthylamino-2 éthane et 1,5 cm³ de triéthylamine . L'ensemble est mis sous agitation à 100°C, pendant 20 heures dans un autoclave . Après refroidissement, on évapore le milieu réactionnel à sec. Le résidu est
20 repris par de l'éther et de l'eau : La phase étherée est lavée à l'eau jusqu'à pH neutre . On extrait le produit désiré par de l'acide chlorhydrique 2 N . On libère l'amine par de la soude diluée, puis on l'extrait à l'éther . La phase organique est séchée puis concentrée . On transforme le résidu en chlorhydrate
25 par de l'éther chlorhydrique . Le précipité ainsi formé (1,1 g) est recristallisé dans le mélange éthanol-éther 1/4, F = 216-218°C

On donne ci-dessous les noms et point de fusion d'autres stéroïdes suivant l'invention qui ont été préparés comme décrit aux exemples précédents .

- 30 - 1'hydroxy-3 β phénéthylamino-6 β 5 α -cholestane, R = phénéthyle
R' = H ; chlorhydrate F = 158-160°C .
- 1'hydroxy-3 β benzylamino-6 β 5 α -stigmastane, R = benzyle,
R' = éthyle ; chlorhydrate F : 151-3°C
- 1'hydroxy-3 β (diéthylamino-2' éthylamino)-6 β 5 α -stigmastane,
35 R = diéthylaminoéthyle, R' = éthyle, dichlorhydrate , F =
234-7°C
-

- 1'hydroxy-3/3 (diméthylamino-3' propylamino)-6/3 5 α -stigmastane,
R = diméthylamino-3 propyle, R' = éthyle, dichlorhydrate :
F = 257-8°C
- 5 - 1'hydroxy-3/3 (diméthylamino-3' propylamino)-6/3 5 α -cholestane,
R = diméthylamino-3 propyle, R' = H ; dichlorhydrate : F =
252-3°C
- 1'hydroxy-3/3 (diméthylamino-2' éthylamino)-6/3 5 α -stigmastane,
R = diméthylamino-2 éthyle, R' = éthyle, dichlorhydrate ;
F = 253-5°C
- 10 - 1'hydroxy-3/3 (diméthylamino-2' éthylamino)-6/3 5 α -cholestane,
R = diméthylamino-2 éthyle, R' = H ; dichlorhydrate, F = 235-7°C
- 1'hydroxy-3/3 propylamino-6/3 5 α -stigmastane, R = propyle,
R' = éthyle ; chlorhydrate 171-3°C
- 1'hydroxy-3/3 (diéthylamino-2' éthylamino)-6 α 5 α -stigmastane,
15 R = diéthylamino-2' éthyle, R' = éthyle, dichlorhydrate ;
F = 215-8°C, et
- 1'hydroxy-3/3 (diéthylamino-2' éthylamino)-6 α 5 α -cholestane,
R = diéthylamino-2' éthyle, R' = H ; dichlorhydrate : F = 208-
210°C .

20 On rapporte ci-dessous quelques essais toxicologiques et pharmacologiques effectués sur les stéroïdes selon l'invention, qui témoignent de leur innocuité et de leur activité .

La toxicité aigüe déterminée chez le rat est comprise entre 3 et 7 grammes environ selon le stéroïde particulier considéré .

25 On a déterminé le pouvoir hypocholestérolémiant chez des rats normaux par rapport à des témoins . Les stéroïdes selon l'invention administrés/à raison de 125 à 250 mg/kg entraînent pendant 6 jours chez des rats normaux un abaissement du taux de cholestérol sanguin pendant 6 jours .

30 Le taux du cholestérol dans le sang est mesuré par la méthode colorimétrique de ZAK et ZLATKIS . Le sérum subit une extraction au moyen du mélange alcool-acétone (50 %) . Le solvant étant chassé, on reprend le résidu à l'acide acétique, puis on effectue la réaction colorimétrique au moyen de perchlorure de fer dissous dans l'acide sulfurique dilué au 1/100 . L'absorption est mesurée
35 à 560 m après 30 minutes . L'essai est effectué par rapport à une solution étalon de cholestérol .

Il résulte des essais ci-dessus que les stéroïdes selon l'invention peuvent être utilisés avec profit en thérapeutique

humaine comme hypocholestérolémiant et notamment pour soigner les malades atteints d'hypercholestérolémies, d'états athéromateux ou d'athérosclérose de la sénescence .

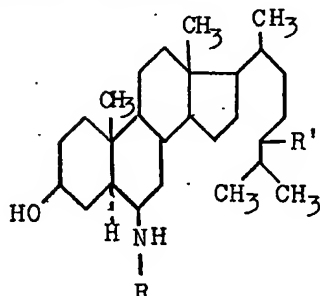
5 Dans ces indications, le médicament est avantageusement formulé pour l'administration par voie orale, à raison de 0,2 à 1 g de principe actif par jour, associé à un véhicule ou excipient pharmaceutique propre à cette voie . Voici un exemple d'une telle formulation .

10	<u>Dose de principe actif</u>	
	<u>faible</u>	<u>forte</u>
Comprimés	0,10 g	0,25 g
excipient Q.S.P.	0,50 g	0,50 g

On peut utiliser toutes les formulations adaptées à la voie orale, et notamment des comprimés dragéifiés .

REVENDICATIONS

1. Stéroïdes de formule



10 dans laquelle R est un radical alcoyle linéaire ou ramifié, un radical arylalcoyle, un radical dialcoylaminoalcoyle ou de l'hydrogène, R' est un radical éthyle ou de l'hydrogène, R et R' n'étant pas simultanément de l'hydrogène, et leurs sels d'addition avec des acides.

15 2. Stéroïdes selon la revendication 1, dans lesquels les groupes alcoyle et les portions alcoyliques des radicaux arylalcoyle et dialcoylaminoalcoyle sont des radicaux inférieurs.

20 3. L'hydroxy-3 β phénéthylamino-6 α 5 α stigmastane, l'hydroxy-3 β amino-6 β 5 α -stigmastane, l'hydroxy-3 β amino-6 α 5 α -stigmastane, l'hydroxy-3 β (diéthylamino-2' éthylamino)-6 β 5 α -cholestane, l'hydroxy-3 β phénéthylamino-6 β 5 α -cholestane, l'hydroxy-3 β benzylamino-6 β 5 α -stigmastane, l'hydroxy-3 β (diéthylamino-2' éthylamino)-6 β 5 α -stigmastane, l'hydroxy-3 β (diméthylamino-3' propylamino)-6 β 5 α -stigmastane, l'hydroxy-3 β (diméthylamino-3' propylamino)-6 β 5 α -cholestane, l'hydroxy-3 β (diméthylamino-2' éthylamino)-6 β 5 α -stigmastane, l'hydroxy-3 β (diméthylamino-2' éthylamino)-6 β 5 α -cholestane, l'hydroxy-3 β propylamino-6 β 5 α -stigmastane, l'hydroxy-3 β (diéthylamino-2' éthylamino)-6 α 5 α -stigmastane ou l'hydroxy-3 β (diéthylamino-2' éthylamino)-6 α 5 α -cholestane.

30 4. Procédé de préparation des stéroïdes revendiqués à la revendication 1, caractérisé en ce qu'on condense l'oxo-6 stigmastanol ou l'oxo-6 cholestanol sur une amine primaire RNH₂ dans des conditions réductrices.

35 5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on effectue la condensation dans un solvant organique, tel qu'un alcool, avec un excès d'amine, entre 50 et 100°C environ et sous

une pression d'hydrogène de 20 à 120 kg/cm² environ, en présence d'un catalyseur, tel que du palladium sur charbon .

6. Procédé de préparation des hydroxy-3/ β amino-6 (α ou β) 5 α -stigmastane, caractérisé en ce qu'on réduit l'oxime de

5 1'hydroxy-3/ β oxo-6 5 α -stigmastane .

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'on effectue la réduction par l'hydrogène en solution acétique en présence d'oxyde de platine ou par l'hydrure d'aluminium et de lithium dans le tétrahydrofuranne pour obtenir le dérivé amino-

10 - β .

8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'on effectue la réduction par le sodium en milieu alcoolique, de préférence dans le propanol, pour obtenir le dérivé amino-6 α .

9. Procédé de préparation des stéroïdes revendiqués à la
15 revendication 1, dans lesquels R n'est pas de l'hydrogène, caractérisé en ce qu'on alcoyle un hydroxy-3/ β amino-6 5 α -stigmastane ou un hydroxy-3/ β amino-6 5 α -cholestane par réaction sur un halogénure d'alcoyle RX, R ayant la signification mentionnée à la revendication 1, mais n'étant pas de l'hydrogène, et X étant
20 un halogène, en opérant avantageusement en présence d'une amine, telle que la triéthylamine, dans un solvant organique tel qu'un alcool, soit à la température du reflux, soit à 100°C environ en tube scellé ou dans un autoclave .

10. Les applications thérapeutiques des stéroïdes revendiqués
25 aux revendications 1 à 3, notamment celles mettant à profit leur action hypocholestérolémiante .

